

· 标准与讨论 ·

IgG₄检测的临床应用专家共识

国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(北京协和医院)实验诊断研究委员会 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会 国家风湿病数据中心

通信作者:曾小峰,中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科 国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心,北京 100730, Email: zengxfpumc@163.com

【摘要】 IgG₄是IgG的一种亚类。血清IgG₄升高是IgG₄相关性疾病的重要血清学特征,亦是疾病活动度和严重性评估的血清学指标。IgG₄检测的规范化对其临床应用至关重要。国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(北京协和医院)实验诊断研究委员会、中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会、国家风湿病数据中心组织临床和实验室专家共同制定本共识,旨在规范IgG₄检测,为我国临床医生和检验人员正确应用、解读IgG₄的检测结果提供参考。

【关键词】 免疫球蛋白G₄; 免疫球蛋白G亚类; IgG₄相关性疾病; 共识

基金项目:中央高水平医院临床科研项目(2022-PUMCH-B-013, 2022-PUMCH-A-039)

Consensus on clinical application of immunoglobulin G₄

National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases (Peking Union Medical College Hospital); Experimental Diagnosis Research Committee; Rheumatology and Immunology Physicians Committee of Chinese Medical Doctor Association, Autoantibodies Detection Committee; Chinese Rheumatism Data Center

Corresponding author: Zeng Xiaofeng, Department of Rheumatology and Clinical Immunologic, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases, Beijing 100730, China, Email: zengxfpumc@163.com

【Abstract】 IgG₄ is a subclass of IgG. Elevated serum IgG₄ levels are an important serological feature of IgG₄ related diseases and serve as a serological marker for assessing disease activity and severity. The harmonization of IgG₄ detection is crucial for its clinical application. National Clinical Research Center for Dermatologic and Immunologic Diseases (Peking Union Medical College Hospital), Experimental Diagnosis Research Committee, Rheumatology and Immunology Physicians Committee of Chinese Medical Doctor Association, Autoantibodies Detection Committee, and Chinese Rheumatism Data Center have organized clinical and laboratory experts to draft this consensus, aiming to standardize IgG₄ detection and provide guideline for clinician and laboratory experts to appropriate utility and interpret IgG₄ results in China.

【Key words】 Immunoglobulin G₄; Immunoglobulin G subclass; IgG₄ related diseases; Consensus

Fund program: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-PUMCH-B-013, 2022-PUMCH-A-039)

IgG₄是IgG的一种亚类,约占血清IgG总量的5%。血清IgG₄显著升高主要见于IgG₄相关性疾病

(IgG₄-RD),是IgG₄-RD最具特征的实验室指标,亦是进行病情评估的重要依据。此外,IgG₄浓度升高

DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20230929-00172

收稿日期 2023-09-29 本文编辑 胡朝晖

引用本文:国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(北京协和医院)实验诊断研究委员会 中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会 国家风湿病数据中心. IgG₄检测的临床应用专家共识[J]. 中华内科杂志, 2024, 63(1): 35-40. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20230929-00172.



亦可见于系统性自身免疫病、变态反应性疾病、慢性感染、恶性肿瘤,甚至部分健康人群。检测血清 IgG₄ 浓度对 IgG₄-RD 的筛查、诊断、疾病活动度和严重性评估、患者免疫状态的评估有着重要的临床价值。

目前,国外已发布的 IgG₄-RD 诊断标准将血清 IgG₄ 升高作为 IgG₄-RD 的诊断标准之一^[1]。但在临床实践中发现,IgG₄ 在 IgG₄-RD 的诊断中缺乏特异性。2021 年,中国罕见病联盟和中华医学会风湿病学分会 IgG₄-RD 诊治共识专家组发布了我国第一个 IgG₄-RD 诊治专家共识^[2],以统一我国临床医生对该病诊治的认识,减少漏诊和误诊。但目前国内外尚无公认的指南或共识指导血清 IgG₄ 的检测。对此,为 IgG₄ 检测项目的正确应用和规范检测,避免使用该指标时出现诊断过度或不足的情况,国家皮肤与免疫疾病临床医学研究中心(北京协和医院)实验诊断研究委员会、中国医师协会风湿免疫科医师分会自身抗体检测专业委员会、国家风湿病数据中心于 2023 年 4 月组织国内临床和实验室专家召开共识启动会,由多位临床和实验室专家依据国内外相关文献,结合国内 IgG₄ 应用的临床经验与检测现状初拟共识草案,并对草案进行讨论汇总形成共识初稿。随后召开专家讨论会,对初稿逐点审议及讨论,达成一致意见后形成本共识,旨在提高我国临床医生和实验室人员对 IgG₄ 检测的正确应用、解读等方面的认识水平,规范 IgG₄ 检测,为临床提供可靠的 IgG₄ 检测报告。

一、IgG₄ 生物学特征

IgG 是人体重要的免疫球蛋白,在血清中的含量约为 7~15 g/L。IgG 的分子结构由可结晶片段(Fc)和一对重链 C_H2 和 C_H3 组成的恒定域构成。Fc 段通过二硫键连接抗原结晶片段(Fab)。通常,Fc 区负责抗体的效应功能,Fab 区通过可变区结合抗原分子。IgG 主要分为四种亚类,即 IgG₁、IgG₂、IgG₃ 和 IgG₄。IgG₄ 是含量最少的亚类。与其他 IgG 亚类比,IgG₄ 具有独特的结构特点。首先,IgG₄ 分子 L234F、A327G 和 P331S 的氨基酸残基发生改变,使其与大多数 Fc γ 受体结合减少,导致 Fc 依赖性效应功能减弱。其次,由氨基酸残基 S228 和 R409 介导的 IgG₄ Fab 段的交换,直接导致 IgG₄ 与靶抗原的亲合力降低,不能有效结合抗原形成免疫复合物。再者,IgG₄ Fab 段具有高亲和力的高糖基化水平,可与凝集素结合,导致抗体介导信号通路传导减弱。上述结构特点,致使 IgG₄ 无法通过目前已知的机制发

挥抗体的作用,如抗体依赖性细胞毒作用(ADCC)、抗体依赖性细胞吞噬作用(ADCP)和补体活化作用等^[3-5]。

二、IgG₄ 检测的临床应用

(一) IgG₄-RD 的筛查与诊疗

1. IgG₄-RD 筛查与诊断: IgG₄-RD 是一种由免疫介导的慢性炎症伴纤维化疾病,该病可累及全身各个器官,出现肿块样病变,造成周围组织压迫和不可逆损伤,甚至器官功能衰竭。血清 IgG₄ 升高可见于大多数 IgG₄-RD 患者^[2]。2011 年日本制订的 IgG₄-RD 综合诊断标准将血清 IgG₄ 升高(>135 mg/dl)作为该病诊断标准之一^[1]。该标准是目前临床应用最广泛的诊断标准之一,但因其强调血清 IgG₄ 升高和病理特征,故诊断的敏感性和特异性较低^[2]。目前文献报道,IgG₄ 升高诊断 IgG₄-RD 的敏感度为 51%~97.5%,特异度为 60%~84.7%^[6-11],且存在种族、地域等差异。基于英国 IgG₄-RD 患者前瞻性队列研究数据显示,当以血清 IgG₄ 为 135 mg/dl 作为临界值时,其诊断的敏感度为 82.8%,特异度为 84.7%,若将临界值提高至 270 mg/dl 时,其诊断的敏感度降至 56.9%,而特异度升至 97.7%^[9]。2020 年日本对 IgG₄-RD 综合诊断标准进行了修订,仍然保留了血清 IgG₄>135 mg/dl 作为诊断标准^[12](表 1)。此外,不同专科亦制定了 IgG₄-RD 特异性器官受累的诊断标准,如 IgG₄ 相关米库利兹病、IgG₄ 相关自身免疫性胰腺炎、IgG₄ 相关肾脏疾病、IgG₄ 相关硬化性胆管炎、IgG₄ 相关眼科疾病、IgG₄ 相关呼吸系统疾病等^[13-18],均以血清 IgG₄ 升高或 $\geq$ 135 mg/dl 作为诊断 IgG₄ 特异性器官受累的标准之一(表 2)。

2011 年日本制订 IgG₄-RD 综合诊断标准:

(1) 临床检查显示一个或多个脏器特征性的弥漫性/局限性肿大或肿块形成;

(2) 血清 IgG₄ 升高(>135 mg/dl);

(3) 组织病理学检查示:

① 大量淋巴细胞和浆细胞浸润,伴纤维化;

② 组织中浸润的 IgG₄⁺ 浆细胞/IgG⁺ 浆细胞比值>40%,且 IgG₄⁺ 浆细胞>10 个/HP。

符合上述标准(1)+(2)+(3),可确诊 IgG₄-RD。

符合上述标准(1)+(3),可能诊断 IgG₄-RD。

符合上述标准(1)+(2),可疑诊断 IgG₄-RD。

IgG₄-RD 必须与累及脏器的肿瘤相鉴别(如癌,淋巴瘤),与类似疾病相鉴别(如干燥综合征、原发性硬化性胆管炎、Castleman 病、继发性腹膜后纤

表1 不同IgG ₄ -RD诊疗标准中血清IgG ₄ 浓度或权重		
时间	标准	血清IgG ₄ 浓度或权重
2011年	IgG ₄ -RD日本综合诊断标准 ^[1]	IgG ₄ >135 mg/dl
2019年	美国风湿病学会和欧洲抗风湿病联盟联合制订的IgG ₄ -RD分类标准 ^[19]	(1)IgG ₄ 正常或未检测为0分; (2)IgG ₄ 浓度大于参考值但小于参考值上限2倍为4分; (3)IgG ₄ 浓度为参考值上限2~5倍为6分; (4)IgG ₄ 浓度≥参考值上限5倍为11分
2020年	IgG ₄ -RD日本综合诊断标准修订版 ^[12]	IgG ₄ >135 mg/dl
2021年	IgG ₄ -RD诊治中国专家共识 ^[2]	血清IgG ₄ 升高是IgG ₄ -RD诊断和病情评估的重要指标,但其诊断的特异度不高

注:IgG₄-RD为IgG₄相关性疾病

表2 IgG ₄ 相关性疾病特异性器官受累诊断标准中血清IgG ₄ 浓度		
时间	诊断标准	血清IgG ₄ 浓度或权重
2010年	IgG ₄ 相关米库利兹病分类诊断标准 ^[13]	IgG ₄ >135 mg/dl
2011年	自身免疫性胰腺炎国际公认诊断标准 ^[14]	一级标准:IgG ₄ 大于参考值上限2倍 二级标准:IgG ₄ 为参考值上限1~2倍
2011年	IgG ₄ 相关肾脏疾病诊断标准 ^[15]	IgG ₄ ≥135 mg/dl
2012年	IgG ₄ 相关硬化性胆管炎临床诊断标准 ^[16]	IgG ₄ ≥135 mg/dl
2015年	IgG ₄ 相关眼科疾病诊断标准 ^[17]	IgG ₄ ≥135 mg/dl
2016年	IgG ₄ 相关呼吸系统疾病诊断标准 ^[18]	IgG ₄ ≥135 mg/dl

维化、肉芽肿性多血管炎、结节病、变应性肉芽肿性血管炎)等。

如根据该标准不能确诊,亦可结合IgG₄-RD脏器特异性诊断标准(IgG₄相关自身免疫性胰腺炎、IgG₄相关米库利兹病、IgG₄相关肾脏疾病等的诊断标准)进行诊断。

2019年美国风湿病学会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)联合公布了IgG₄-RD分类标准^[19],该标准诊断IgG₄-RD分为4步:(1)必须符合纳入标准;(2)不能符合任何一项排除标准;(3)包含项目逐一评分;(4)总分≥20分可诊断IgG₄-RD。其中,包含项目中血清IgG₄浓度的权重采用比值替代具体数值(表1),弥补了血清IgG₄升高对诊断IgG₄-RD特异性不足的缺点。2021年我国制订的《IgG₄相关

性疾病诊治中国专家共识》指出,血清IgG₄升高是IgG₄-RD诊断和病情评估的重要指标,但其诊断的特异度不高^[2]。综上,血清IgG₄升高对IgG₄-RD筛查具有重要的临床意义,其诊断的特异性随着医学决定水平的升高而增加,当与临床表现和其他检查结果相结合时,血清IgG₄浓度对诊断IgG₄-RD具有较高价值。

2. IgG₄-RD病情和疗效评估:血清IgG₄浓度是反映IgG₄-RD患者疾病活动性的重要指标。目前,IgG₄-RD疾病活动度采用IgG₄-RD疾病反应指数(IgG₄-RD RI)进行评估。2012年由多国专家制订的IgG₄-RD RI将血清IgG₄浓度纳入其中^[20],但2018年最新修订的IgG₄-RD RI中,因血清IgG₄浓度反映病情活动或疾病复发的特异性较低,故去除这一指标^[21](表3)。但IgG₄-RD的临床研究显示,IgG₄浓度与IgG₄-RD RI、腺体纤维化严重程度、受累器官的数量呈较强的临床相关性,纤维化程度越重,受累器官数量越多,血清IgG₄越高^[7, 10, 22]。

表3 血清IgG ₄ 浓度在IgG ₄ -RD RI中的权重		
时间	建议	IgG ₄ 权重
2012年	多国专家制订的IgG ₄ -RD RI ^[20]	血清IgG ₄ 浓度根据治疗后正常(0分)、治疗后升高(1分)、持续性升高(2分)、新发升高(3分)、治疗后复发或恶化(4分)进行评分
2018年	多国专家修订的IgG ₄ -RD RI ^[21]	去除IgG ₄ 浓度作为IgG ₄ -RD RI的评价指标之一

注:IgG₄-RD RI为IgG₄相关性疾病反应指数

疗效评估方面,大部分血清IgG₄基线浓度升高的IgG₄-RD患者,经过一线药物糖皮质激素治疗后IgG₄降低,但仍高于参考区间上限^[23]。我国一项IgG₄-RD长期队列研究显示,高浓度IgG₄(>270 mg/dl)和自身IgG₄再升高是IgG₄-RD复发的预测因素^[24]。综上,检测血清IgG₄有助于评估患者的疾病活动度及病情,但不是治疗决策的唯一决定因素,需考虑临床症状、受累器官的影像学及其他实验室指标,综合评估患者的疾病状态、疗效和预后。

(二)IgG₄缺乏的临床应用

原发性抗体缺陷病(PAD)是原发性免疫缺陷病(PID)的一种常见类型^[25]。PAD可涉及一种或多种抗体的缺乏,如选择性IgA缺乏症或联合免疫缺陷。选择性IgG₄缺乏或IgG₄显著降低较为罕见,IgA、IgG₁或IgG₂缺乏时可同时伴有IgG₄缺乏。IgG₄缺乏大多数为儿童患者,且与反复呼吸道感染、过敏反应、慢性腹泻、慢性真菌感染和炎症性肠

病有关^[5, 26-27]。

三、IgG₄实验室检测

1. 标本要求: 建议使用血清标本, 避免热灭活、溶血、脂血、乳糜血标本。IgG₄检测可能会受到高类风湿因子(≥ 500 IU/ml)或其他干扰物(如凝块、颗粒等)的影响。

2. 检测方法: 建议对 IgG₄ 进行定量检测。IgG₄的检测方法有免疫比浊法(IA)、化学发光法(CLIA)、放射免疫扩散法(RI)及酶联免疫吸附测定(ELISA)等。其中 IA 和 CLIA 为目前临床常用的检测方法。

3. 检测结果的单位: 建议采用 g/L 作为血清 IgG₄检测结果的单位。使用统一单位可使检测结果在不同实验室、方法学间具有可比性和一致性。

4. 校准: 建议在测量范围内使用多点校准, 校准值与校准物预期值的相关系数应大于或等于 0.90。

5. 性能验证: 实验室可参考试剂盒说明书上标示的性能参数进行验证。IgG₄定量检测应验证精密度(包括重复性和中间精密度)、正确度、线性、可报告范围和携带污染率等。精密度测定至少应含有两个浓度的样品(可以为质控品或自制质控品), 尽可能选用接近医学决定水平的浓度。推荐 IA 或 CLIA 检测 IgG₄ 的变异系数(CV)应小于 8.33% [$< 1/3$ 允许总误差(TEa)]。

6. 质量控制: 宜使用第三方质控品。定量检测 IgG₄应至少选择两个浓度的室内质控品, 建议选择医学决定水平或与其值接近的质控品浓度。质量控制规则至少使用一个随机误差和一个系统误差检出规则。

7. 参考区间: IgG₄的检测结果随年龄、种族及检测方法的不同而有所差异, 因此需实验室建立或验证参考区间。(1)建立参考区间: 可参照美国临床和实验室标准协会制定的第 3 版《临床实验室如何定义、建立和验证生物参考区间》的要求, 募集至少 120 例表观健康人群的血清标本建立参考区间;(2)验证参考区间: 若需要转移制造商或其他实验室的参考区间, 需要使用相同或可比的分析方法进行参考区间的验证, 样本量不少于 20 例。

8. 检测结果报告: 建议 IgG₄的检测报告中包括检测方法、检测结果、单位和参考区间。若原始样本的状态可能影响检验结果的准确性, 应备注警示性注释。

四、IgG₄检测结果的临床解读

1. 血清 IgG₄升高是诊断 IgG₄-RD 的标准之一, 其诊断特异性随 IgG₄升高而增加^[6]。但临床仍存在部分血清 IgG₄浓度正常的 IgG₄-RD 患者。仅依靠血清 IgG₄升高不能独立作为确诊的依据, 而应结合临床表现、影像学资料及病理检查结果进行综合诊断。

2. 血清 IgG₄浓度亦可用于 IgG₄-RD 疾病活动度、治疗效果及复发风险的评估。绝大多数 IgG₄-RD 患者血清 IgG₄升高与疾病活动度相关, 经有效治疗后, IgG₄可显著下降, 但较少降至正常水平。若出现 IgG₄持续性升高, 结合临床表现及其他检查结果, 可用于患者复发风险的评估。

3. 血清 IgG₄升高亦可见于其他自身免疫病(如天疱疮、干燥综合征、混合性结缔组织病、类风湿关节炎等)、变态反应性疾病、慢性胰腺炎、肿瘤(如胰腺癌、胆管癌等)及部分健康人。

4. IgG₄缺乏常伴有其他类型 Ig、IgG 亚类的缺乏, 若出现 IgG₄显著降低或缺乏, 须注意同时检测其他 Ig 浓度。IgG₄缺乏多见于儿童, 临床表现有过敏、反复感染、脊柱侧弯等。

5. 血清 IgG₄浓度在不同年龄、地域和种族人群中具有差异, 各实验室宜建立或验证血清 IgG₄参考区间。临床医生在进行 IgG₄-RD 诊断时, 建议以各实验室参考区间为准, 以此判断血清 IgG₄是否升高。对 IgG₄缺乏的儿童, 需与同年龄段儿童的血清 IgG₄参考区间进行比对。

6. IgG₄检测应注意前带效应的影响。IgG₄异常升高时, 检测过程中抗原抗体比例不合适, 导致前带效应产生, 出现检测结果降低的情况^[28]。血清 IgG₄检测结果与临床病理诊断和疾病活动度的临床评估不一致时, 应关注所用试剂的线性范围, 考虑前带效应的影响, 及时稀释、复检, 并加强与临床沟通。

7. 计量溯源性。目前尚无 IgG₄特异性的国际参考物质。可采用特定蛋白国际参考物质(ERM-DA470k)对检测体系进行校准。但由于不同厂家仪器及试剂采用的方法学、抗原表位及固定方式存在差异, IgG₄的检测结果可能会有所差异^[29]。因此, 对 IgG₄-RD 患者疗效评估及病情监测时, 建议选择同一检测体系进行动态观察。

共识组名单(按姓氏汉语拼音排序): 白伊娜(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科); 陈娟

娟(南昌大学第二附属医院检验科);陈世峰(烟台毓璜顶医院检验科);邓垂文(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科);董柯(空军军医大学第二附属医院检验科);董凌莉(华中科技大学同济医学院附属同济医院风湿免疫科);董晓微(宁夏回族自治区人民医院检验科);方伟(广东省人民医院检验科);冯雪(中国中医科学院广安门医院检验科);郭晓英(大庆油田总医院检验科);韩珊珊(浙江大学医学院附属第一医院三门湾分院检验科);郝兵(浙江大学医学院附属第一医院国家卫健委多器官联合移植研究重点实验室);何敏(广东省中医院检验科);胡朝军(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科);胡树恒(济宁医学院附属医院检验科);胡尧(复旦大学附属华山医院检验科);黄珺(浙江大学医学院附属邵逸夫医院检验科);黄清水(南昌大学第一附属医院检验科);黄卓春(四川大学华西医院实验医学科);江涛(河南科技大学第一附属医院检验科);金卫东(浙江省人民医院检验科);孔晓丹(大连医科大学附属第二医院风湿免疫科);黎村艳(湖南省人民医院检验科);李俊(浙江省台州医院检验科);李梦涛(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科);李萍(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科);李晞(广西医科大学第一附属医院检验科);李欣(南方医科大学南方医院检验科);李志艳(北京大学第一医院检验科);林迎伟(大连医科大学附属第二医院检验科);刘冬舟(深圳市人民医院风湿免疫科);卢秋维(广西壮族自治区人民医院检验科);路瑞静(深圳市宝安区妇幼保健院检验科);罗静(山西医科大学第二医院风湿免疫科);孟菁菁(郑州大学第五附属医院检验科);彭磊文(四川大学华西二院检验科);彭清林(中日友好医院风湿免疫科);曲晓霞(山东大学齐鲁医院风湿免疫科);曲远青(西部战区总医院检验科);任冬梅(河南省焦作市人民医院检验科);邵春青(首都医科大学附属北京天坛医院检验科);宋淑然(河北医科大学第二医院检验科);苏真珍(四川大学华西医院实验医学科);王春燕(郑州大学第一附属医院肾内科);王芳(贵州医科大学第二附属医院检验科);王芳(兰州大学第二医院生殖医学科);王立水(山东大学齐鲁医院检验科);王泽筠(山东省立医院检验科);文波(深圳市人民医院检验科);吴世及(华中科技大学同济医学院附属同济医院检验科);夏欢(海口市人民医院检验科);徐健(昆明医科大学第一附属医院风湿免疫科);薛静(浙江大学医学院附属第二医院风湿免疫科);杨滨(四川大学华西医院实验医学科);杨国香(内蒙古自治区人民医院检验科);袁小澎(深圳市人民医院检验科);张辉(深圳市第二人民医院检验科);张明娇(南方医科大学第三附属医院风湿免疫科);张松照(浙江大学医学院附属第二医院检验科);张文(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院风湿免疫科);张欣(郑州大学第一附属医院风湿免疫科);赵静(内蒙古医科大学附属医院风湿免疫科);曾黎峰(江西省人民医院检验科);曾小峰(中国医学科学院 北京协和医学院 北京

协和医院风湿免疫科);周海舟(哈尔滨医科大学附属第一医院检验科);周仁芳(温州医科大学附属温岭医院检验科);朱红艳(云南省第一人民医院检验科)

执笔:胡朝军;李晞;杨滨;何敏;周仁芳;邓垂文

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011[J]. *Mod Rheumatol*, 2012, 22(1): 21-30. DOI: 10.1007/s10165-011-0571-z.
- [2] 张文, 董凌莉, 朱剑, 等. IgG4 相关性疾病诊治中国专家共识[J]. *中华内科杂志*, 2021, 60(3): 192-206. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200803-00726.
- [3] Davies AM, Sutton BJ. Human IgG4: a structural perspective[J]. *Immunol Rev*, 2015, 268(1): 139-159. DOI: 10.1111/imr.12349.
- [4] Engelhart S, Glynn RJ, Schur PH. Disease associations with isolated elevations of each of the four IgG subclasses[J]. *Semin Arthritis Rheum*, 2017, 47(2): 276-280. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.03.021.
- [5] Rispen T, Huijbers MG. The unique properties of IgG4 and its roles in health and disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23:763-778. DOI: 10.1038/s41577-023-00871-z.
- [6] Carruthers MN, Khosroshahi A, Augustin T, et al. The diagnostic utility of serum IgG4 concentrations in IgG4-related disease[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(1): 14-18. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204907.
- [7] Wallace ZS, Deshpande V, Mattoo H, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(9): 2466-2475. DOI: 10.1002/art.39205.
- [8] Yamada K, Yamamoto M, Saeki T, et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases[J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 262. DOI: 10.1186/s13075-017-1467-x.
- [9] Culver EL, Sadler R, Simpson D, et al. Elevated serum IgG4 levels in diagnosis, treatment response, organ involvement, and relapse in a prospective IgG4-related disease UK cohort[J]. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111(5): 733-743. DOI: 10.1038/ajg.2016.40.
- [10] Lin W, Lu S, Chen H, et al. Clinical characteristics of immunoglobulin G4-related disease: a prospective study of 118 Chinese patients[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2015, 54(11): 1982-1990. DOI: 10.1093/rheumatology/kev203.
- [11] Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(15): e680. DOI: 10.1097/MD.0000000000000680.
- [12] Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD[J]. *Mod Rheumatol*, 2021, 31(3): 529-533. DOI: 10.1080/14397595.2020.1859710.
- [13] Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights[J]. *J Rheumatol*, 2010, 37(7): 1380-1385. DOI: 10.3899/jrheum.091153.

- [14] Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology[J]. *Pancreas*, 2011, 40(3): 352-358. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2.
- [15] Kawano M, Saeki T, Nakashima H, et al. Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(5): 615-626. DOI: 10.1007/s10157-011-0521-2.
- [16] Ohara H, Okazaki K, Tsubouchi H, et al. Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012[J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2012, 19(5): 536-542. DOI: 10.1007/s00534-012-0521-y.
- [17] Goto H, Takahira M, Azumi A, et al. Diagnostic criteria for IgG4-related ophthalmic disease[J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2015, 59(1): 1-7. DOI: 10.1007/s10384-014-0352-2.
- [18] Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, et al. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease[J]. *Respir Investig*, 2016, 54(2): 130-132. DOI: 10.1016/j.resinv.2015.09.002.
- [19] Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for IgG4-related disease[J]. *Ann Rheum Dis*, 2020, 79(1): 77-87. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216561.
- [20] Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, et al. Development of an IgG4-RD responder index[J]. *Int J Rheumatol*, 2012, 2012: 259408. DOI: 10.1155/2012/259408.
- [21] Wallace ZS, Khosroshahi A, Carruthers MD, et al. An international multispecialty validation study of the IgG4-related disease responder index[J]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2018, 70(11): 1671-1678. DOI: 10.1002/acr.23543.
- [22] Li W, Chen Y, Sun ZP, et al. Clinicopathological characteristics of immunoglobulin G4-related sialadenitis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2015, 17: 186. DOI: 10.1186/s13075-015-0698-y.
- [23] Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease[J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(6): 539-551. DOI: 10.1056/NEJMra1104650.
- [24] Peng Y, Li JQ, Zhang PP, et al. Clinical outcomes and predictive relapse factors of IgG4-related disease following treatment: a long-term cohort study[J]. *J Intern Med*, 2019, 286(5): 542-552. DOI: 10.1111/joim.12942.
- [25] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human inborn errors of immunity: 2019 update on the classification from the international union of Immunological societies expert committee[J]. *J Clin Immunol*, 2020, 40(1): 24-64. DOI: 10.1007/s10875-019-00737-x.
- [26] Koutroumpakis F, Phillips AE, Yadav D, et al. Serum IgG4 subclass deficiency defines a distinct, commonly encountered, severe inflammatory bowel disease subtype [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2021, 27(6): 855-863. DOI: 10.1093/ibd/izaa230.
- [27] Leitao Filho FS, Ra SW, Mattman A, et al. Serum IgG subclass levels and risk of exacerbations and hospitalizations in patients with COPD[J]. *Respir Res*, 2018, 19(1): 30. DOI: 10.1186/s12931-018-0733-z.
- [28] Khosroshahi A, Cheryk LA, Carruthers MN, et al. Brief report: spuriously low serum IgG4 concentrations caused by the prozone phenomenon in patients with IgG4-related disease[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2014, 66(1): 213-217. DOI: 10.1002/art.38193.
- [29] Wilson C, Ebling R, Henig C, et al. Significant, quantifiable differences exist between IgG subclass standards WHO67/97 and ERM-DA470k and can result in different interpretation of results[J]. *Clin Biochem*, 2013, 46(16-17): 1751-1755. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2013.07.014.

·读者·作者·编者·

医学论文中有关实验动物描述的要求

在医学论文的描述中,凡涉及实验动物者,在描述中应符合以下要求:(1)品种、品系描述清楚;(2)强调来源;(3)遗传背景;(4)微生物学质量;(5)明确体重;(6)明确等级;(7)明确饲养环境和实验环境;(8)明确性别;(9)有无质量合格证(明确实验动物使用许可证编号);(10)有对饲养的描述(如饲料类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求);(11)所有动物数量准确;(12)详细描述动物的健康状况;(13)对实验动物的处理方式有单独清楚的交代;(14)全部有对照,部分可采用双因素方差分析。